

APPORTS DE LA MORPHOLOGIE DANS LA MISE EN EVIDENCE DE CERTAINS DERIVES DU FIBRINOGENE

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Octobre 1974

par

Chantal TAPIE

Membres du Jury

MM. Jacques FABRE

Président

Jean FABRE

Robert BIERME

Jean CONTE

Assesseurs

Jacqueline FAMILIADES

Suppléant

APPORTS DE LA MORPHOLOGIE DANS LA MISE EN EVIDENCE DE CERTAINS DERIVES DU FIBRINOGENE

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Octobre 1974

par

Chantal TAPIE

Membres du Jury	{	MM. Jacques FABRE	<i>Président</i>
		Jean FABRE	{ <i>Assesseurs</i>
		Robert BIERME	
		Jean CONTE	
		Jacqueline FAMILIADES	<i>Suppléant</i>

UNIVERSITEIT VAN LEIDEN - LIBRARY
JAN 25 1974

LEIDEN, THE NETHERLANDS

APPARATUS DE LA MATHÉMATIQUE

PAR LA MISE EN ÉQUATION

DE CERTAINS PROBLÈMES DE MÉCANIQUE

THÈSE



par la M. de la M.

présentée à la Faculté des Sciences de la M.

CHAPITRE I

1.1. Définitions et notations

1.2. Théorème de la M.

1.3. Remarque

1.4. Conclusion

1.5. Bibliographie

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL
Professeur honoraire	M. PLANQUES
Professeur honoraire	M. MARQUES

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMAUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile	M. PASQUIE	Purpan
et Orthopédie		
Clinique Chirurgicale Orthopédique	M. FICAT	Rangueil
et Traumatologie		
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées	M. BAZEX	Purpan
et Syphilitiques		
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile A	M. DALOUS	Purpan

Clinique Médicale Infantile B	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chirurgie	M. CADENAT	Rangueil
Maxillo-faciale		
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie	M. CLAUD	Rangueil
faciale		
Clinique de Pneumo-phthisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine	M. BOULARD	Purpan
Expérimentale		
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUIS SOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénérologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. MIGUERES	Rangueil

Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophthalmologie	M. BEC	Purpan
Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Médecine Interne	M. F EDOU R.	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Physiologie	M. GERAL	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Radiologie	M. COMBES	Purpan

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. BECUE	Rangueil
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHORE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil

Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépatogastro-entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIES	Purpan
Médecine Interne	M. GALINIER	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. GAY	Purpan
Plastique et Reconstructive		
Pédiatrie Génétique Médicale	M. BARTHE Ph.	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-phthisiologie	M. ALBAREDE J.L	Purpan
Pneumo-phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. BESOMBES	Purpan
Psychiatrie	M. MORON	Rangueil
Radiologie	M. MANELFE	Rangueil
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A	Purpan
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie	M. FABIE	Rangueil
Stomatologie		
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

Liste arrêtée le 8 Mai 1974

A ma grand-mère

A mes parents

A Jacques

A Joël et Bruno

A Jean

A Marie-Françoise et Daniel

A mes beaux-parents

A toute ma famille

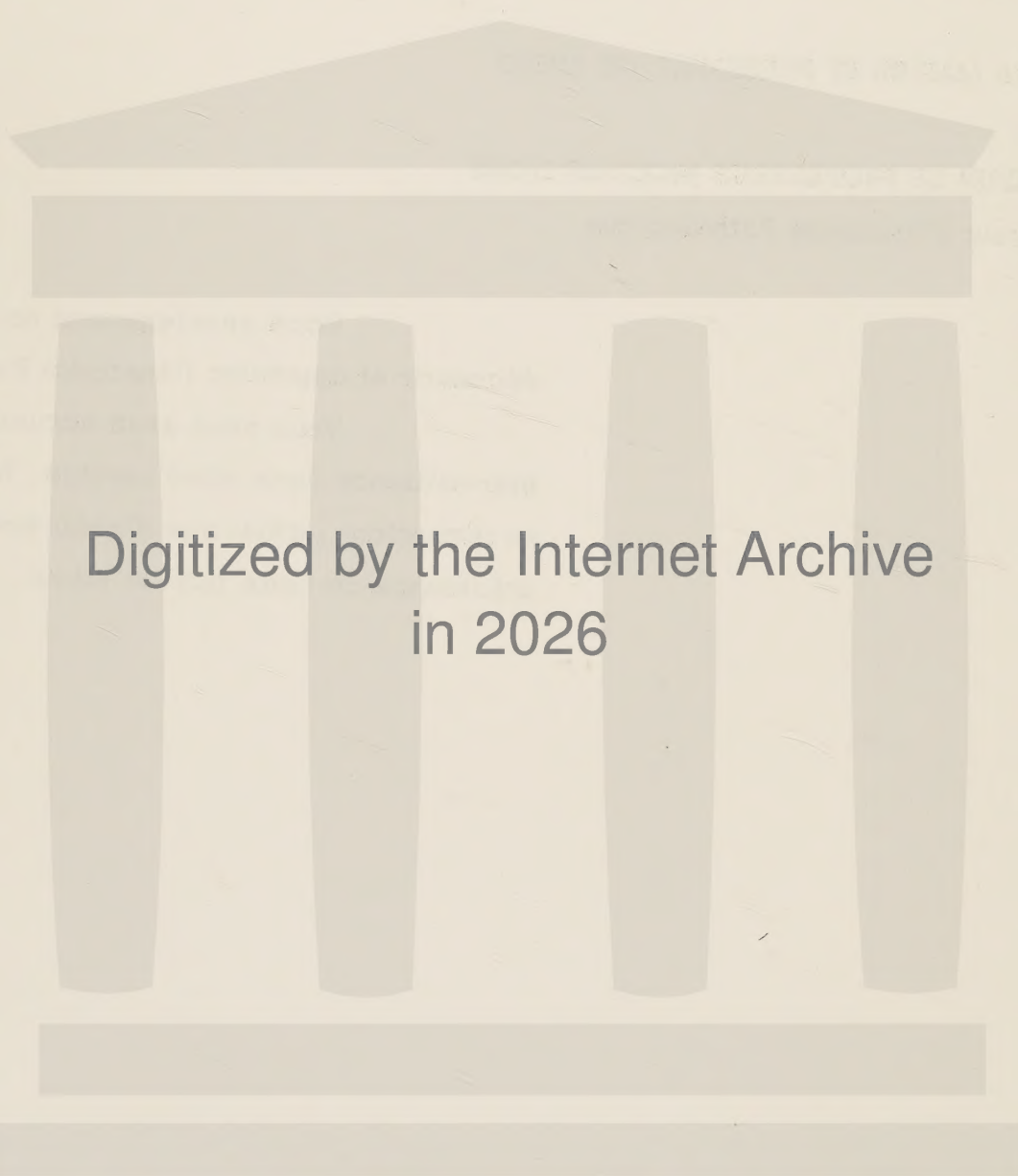
A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES FABRE

Professeur d'Anatomie Pathologique

Votre enseignement nous a fait
découvrir et apprécier l'Anatomie Pathologique.

Vous nous avez accueilli avec
bienveillance dans votre service. Nous vous
en remercions, ainsi que d'avoir accepter la
présidence de notre jury de thèse.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546614_0035

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN FABRE

Professeur d'Anatomie Pathologique

Biologiste des Hôpitaux

Nous sommes très heureuse de
participer à l'activité de votre service et de
bénéficier de votre enseignement d'une rare
qualité

Nous vous remercions de la part que
vous avez prise dans ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de
notre admiration et de notre fidèle attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R.BIERME

Professeur d'Hématologie

Biologiste des Hôpitaux

Chef de service au centre de

transfusion sanguine, d'Hématologie

et de Génétique humaine

La qualité de votre enseignement nous
a profondément marquée.

Nous sommes très sensible à l'honneur
que vous nous faites de siéger parmi nos juges
et vous remercions sincèrement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CONTE

Maître de conférence agrégé de Néphrologie

Médecin des Hôpitaux

Nous avons toujours admiré
la clarté de votre enseignement.

Nous sommes très honorée de
vous compter parmi nos juges et vous en
remercions sincèrement.

MADAME LE DOCTEUR J. FAMILIADES

Chef de travaux à la faculté

Vous nous faites partager tous
les jours votre enthousiasme pour l'Anatomie
Pathologique.

Nous vous remercions de
l'aide que vous nous avez apporté pour ce
travail.

Veillez trouver ici l'expression
de notre reconnaissance et de notre admiration.

MONSIEUR LE DOCTEUR G.DELSOL

Vous avez inspiré et guidé ce travail qui
n'aurait pu être réalisé sans vous.

Nous avons été marqué par la rigueur de votre
pensée et votre curiosité toujours en éveil.

Que ce travail soit l'occasion de vous
exprimer toute notre reconnaissance et notre sympathie

Nous tenons à remercier le Docteur B.Bonneu pour l'aide qu'il nous à apportée.

A nos Maîtres de la faculté et des Hôpitaux

et particulièrement à :

Monsieur le Professeur H.Bouissou

Qui nous a toujours manifesté beaucoup de
bienveillance et de sympathie

Monsieur le Professeur J.L.Rumeau

Madame le Docteur R.Durroux

Au Docteur F.Vincent

Au Docteur B.Gorguet

Au Docteur J.J.Voigt

A tous mes amis

Ce travail a été réalisé grace au personnel hospitalier
du laboratoire du Pr. Bouissou , et particulièrement

Mademoiselle Doumenc
Madame M. Agathopoulos

Monsieur L. Louge

Les prélèvements n'aurait pu être effectués sans l'aide de
Messieurs Puchaes, Lartigue et Durand

Nous remercions également le personnel universitaire
du laboratoire du Pr. Fabre:

Mademoiselle J. Boyes

Monsieur Echeynne

Monsieur Monfrey

PLAN

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>PREMIERE PARTIE: LES MICROTHROMBI HYALINS</u>	
I - <u>EXPOSE DU PROBLEME</u>	3
II - <u>MATERIEL ET METHODES</u>	7
III - <u>RESULTATS</u>	
A - <u>DONNEES MORPHOLOGIQUES</u>	11
1° <u>Microscopie usuelle</u>	
a - Divers aspects	
b - Affinités tinctoriales	
c - Le siège	
2° <u>Immunofluorescence</u>	
3° <u>Microscopie électronique</u>	
a - les MTH granulaires	
b - les MTH granulo-fibrillaires	
B - <u>CORRELATIONS ANATOMO-BIOLOGIQUES</u>	19
1° Avec le test à l'éthanol	
2° Avec le taux des PDF	
3° Avec le taux du fibrinogène	
C - <u>CIRCONSTANCES D'OBSERVATION</u>	24
1° MTH et infection	
2° MTH et CIVD	
IV - <u>COMMENTAIRES</u>	
A - FREQUENCE	27
B - REPARTITION	27
C - DIFFICULTE DE MISE EN EVIDENCE	28
D - CONSTITUTION	33
E - FORMATION IN VIVO OU POST-MORTEM	37
F - CIRCONSTANCES D'OBSERVATION	40

DEUXIEME PARTIE : LES DERIVES PHAGOCYTES PAR LES CELLULES DE KÜPFER

I - <u>EXPOSE DU PROBLEME</u>	44
II - <u>MATERIEL ET METHODES</u>	46
III - <u>RESULTATS</u>	47
1° - Sujets décédés dans un tableau de CIVD	
2° - Sujets témoins	
3° - Etude du parenchyme splénique	
4° - Comparaison avec les résultats obtenus en microscopie usuelle	
IV - <u>DISCUSSION</u>	50

<u>TROISIEME PARTIE</u> : COMMENTAIRES GENERAUX ET ESSAI DE SYNTHESE	54
--	----

<u>CONCLUSION</u>	57
-------------------	----

INTRODUCTION

Pour le pathologiste, les dérivés du fibrinogène se sont longtemps résumés aux dépôts fibrineux d'aspect filamenteux, soit à la surface des sereuses, soit à l'intérieur d'une lumière vasculaire. Il apparaît aujourd'hui que ces substances peuvent revêtir d'autres aspects

- les microthrombi hyalins (MTH) de Skjörten (58) ou "globular clots" d'Hardaway (31), qui n'ont pas la texture fibrillaire de la fibrine, mais en partagent les affinités tinctoriales. Ils peuvent être mis en évidence par les techniques courantes.

- les dérivés phagocytés par les cellules histiocytaires, qui échappent le plus souvent aux techniques histologiques usuelles. Ils sont décelés par l'étude en immunofluorescence et leur recherche est facilitée sur les prélèvements hépatiques.

Le but de ce travail est de préciser la morphologie et la signification des MTH et des dérivés phagocytés par les cellules de Küpffer.

PREMIERE PARTIE

LES MICROTHROMBI HYALINS

I - EXPOSE DU PROBLEME

Les microthrombi hyalins (MTH), sont des formations intravasculaires, d'aspect globulaire, éosinophiles ,arrondies ou ovalaires et mesurant de 3 à 100 microns de diamètre. Ils semblent flotter librement dans la lumière vasculaire et sont caractérisés par leurs affinités pour les colorants de la fibrine.

Si l'on essaie de retracer leur histoire, on constate que pendant près d'un siècle, ces formations ne vont intéresser que les auteurs germaniques. Parmi eux ,Welti en 1889, semble être le premier à décrire des formations curieuses apparaissant au cours des brûlures expérimentales, et siégeant dans les vaisseaux droits des reins. Ses constatations ne suscitent que peu d'intérêt, puisqu'il faut attendre 1938 pour voir réapparaître les " corps de Welti ".

A cette époque, Apitz (3) étudie la coagulation et s'intéresse aux divers aspects que peut prendre la fibrine. A coté du réseau fibrineux classique il décrit deux autres variétés morphologiques : les étoiles de fibrine et les boules de fibrine qui seraient des formations post-mortem. De plus, pour Apitz cette dernière variété est rare et secondaire à un phénomène de " coacervation ". Ceci fait référence

à sa conception de la fibrino-formation : l'action de la thrombine sur le fibrinogène aboutit à la formation d'un corps intermédiaire, la " profibrine ", qui est de nature colloïdale et en suspension dans le plasma. Dans certaines conditions, les micelles de " profibrine ", constituant cette solution colloïdale ou coacervat, peuvent fusionner: c'est le phénomène de coacervation. Il serait responsable de l'apparition des boules hyalines observées par Welti.

Au cours d'un travail très important, Zinck (69) en 1940 reprend l'étude des boules hyalines intravasculaires, mais s'attache surtout à leur mode de formation . Contrairement à l'opinion d'Apitz, il pense que ces " inclusions " hyalines se forment in vivo sous l'influence " d'un déplacement des protéines plasmatiques dans des conditions encore imprécises " .

C'est seulement en 1964, que les boules hyalines de Welti sont mentionnées dans la littérature anglo-saxonne. Au cours de ses études sur la nécrose corticale des reins, Skjörten (57) découvre dans les capillaires hypophysaires et cérébraux des formations denses, éosinophiles, arrondies, ayant les affinités tinctoriales de la fibrine. Ignorant les travaux des auteurs allemands, il croit être le premier à les observer et leur donne le nom de " microthrombi hyalins ". De plus, il reprend à son compte l'hypothèse d'Apitz et considère qu'ils sont formés d'agrégats indifférenciés de fibrine; cependant, des recherches ultérieures le conduiront à modifier son hypothèse et à faire jouer aux produits de dégradation de la fibrine et/ou du fibrinogène un rôle important (61). Néanmoins, leur formation in vivo ne fait pas de doute pour lui (58) (59) (60) .

En 1965, au congrès international de Saint-Moritz, Hardaway (31) signale des thrombi particuliers d'aspect globulaire, qu'il dénomme "globular clots "; ceux-ci apparaissent au cours des coagulations intravasculaires disséminées et il leur attribue la même valeur qu'aux thrombi fibrineux classiques.

Ces dernières années, les MTH ou caillots globulaires d'Hardaway sont signalés épisodiquement dans les travaux concernant les coagulations intravasculaires disséminées (11)(32)(36).

Actuellement, trois questions fondamentales restent encore sans réponse formelle :

1° - sont-ils formés in vivo sous l'influence du courant circulatoire ou apparaissent-ils après la mort ?

2° - quelle est leur constitution précise :

- sont-ils faits de corps intermédiaires de la fibrino-formation comme l'avait initialement avancé Apitz et comme le pense encore Bleyl (10) ?

- sont-ils formés d'agrégats de produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène comme le prétend Skjörten (61) ?

3° - ont-ils effectivement la même valeur que les thrombi fibrineux dans le diagnostic des CIVD, comme l'affirme Hardaway ?

Le but de ce travail est :

- d'une part, de préciser les différents aspects morphologiques des MTH. Les données de la microscopie usuelle ont été complétées par celles de l'immunofluorescence et de la microscopie électronique.

- d'autre part, de tenter de répondre aux trois questions précédentes. Pour ce faire, les constatations morphologiques ont été confrontées à certains examens biologiques.

II - MATERIEL ET METHODES

A - MATERIEL

I° - Les critères de sélection

Ce travail a été effectué sur un matériel nécropsique, provenant du laboratoire du Professeur H.Bouissou. Les délais de prélèvement varient entre 3 et 48 heures après la mort. La température des organes a été grossièrement notée, afin de vérifier l'influence possible du froid sur la formation des MTH.

Le matériel examiné se divise schématiquement en deux groupes :

1° groupe :

Dans un premier temps, nous avons colligé tous les cas présentant des MTH. Les circonstances de découverte sont variables :

- soit au cours d'examens en microscopie usuelle sur un matériel tout venant. Ils étaient alors, le plus souvent, volumineux et nombreux, donc évidents. (18cas)

- soit après une recherche minutieuse, au cours d'un travail antérieur(17), sur des sujets décédés avec des signes biologiques de CIVD . (10cas)

- soit fortuitement sur des prélèvements hépatiques et cérébraux systématiques, étudiés en immunofluorescence. (2cas)

L'ensemble de ces cas, 30 au total, a donc été sélectionné sur des critères purement morphologiques: la présence de MTH.

2° groupe :

Par la suite , afin de tenter d'expliquer la présence des MTH par des perturbations biologiques, 46 cas ont été sélectionnés. Ils possédaient tous un bilan d'hémostase, comportant en particulier un test à l'éthanol et un dosage des PDF, pratiqués dans les 30 heures avant la mort. Ces examens biologiques ont été choisis pour vérifier les hypothèses pathogéniques proposées par Skjörten (61) et par Bleyl (10). La recherche des MTH a été positive dans 9 cas.

2° - Organes examinés

En microscopie usuelle, chaque fois que cela a été possible, un minimum de 6 organes a été examinés:

- 2 prélèvements ont été effectués pour le cerveau, le foie, les reins, la rate, le pancréas et les poumons;
- 1 prélèvement pour le coeur, l'intestin et les surrénales.

B - METHODES

I° - Microscopie usuelle

Les prélèvements examinés , ont été fixés par du formol tamponné à 10%, puis ont subi une post-fixation dans le liquide de Bouin.

Nous avons utilisé pour tous les cas, des colorations d'orientation :

- hémalun-éosine-orangeG
- réaction du PAS

et des colorations " spécifiques"de la fibrine :

- hématoxyline phosphotungstique de Mallory
- colorations de Lendrum (41)(42) : Masson 44/41

Martius Scarlet Blue

2° - Immunofluorescence

Cette étude a été réalisée par le Docteur J.Familiades sur des prélèvementsde foie et de cerveau effectués au hasard. Les tissus ont été congelés dans l'isopentane refroidi à -160° par immersion dans l'azote liquide, et coupés au cryostat. Ils ont été traités par des sérums anti-fibrine, anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM, anti-albumine, provenant des laboratoires Hylands. La spécificité des sérums a été testée par le laboratoire d'immunologie du Professeur Ducos.

Sur l'ensemble de notre matériel, soit 76 cas, l'immunofluorescence a pu être appliquée dans 16 cas. Dans 9 d'entr'eux des MTH étaient présents dans au moins un organe.

3° - Microscopie électronique

L'étude des MTH n'a pu être effectuée que sur des prélèvements fixés au formol. Lavés au sérum physiologique pendant quatre heures , ils ont été ensuite soumis à la technique habituelle: fixation par la glutaraldéhyde à 2,5% pendant une heure, post-fixation par l'acide osmique à 2% pendant une heure, et coloration par l'acétate d'uranyle et citrate de plomb.

Cette étude a été pratiqué par le Docteur G.Delsol à partir d'un cas où l'examen en microscopie usuelle avait révélé la présence de très nombreux MTH dans tous les organes, mais en particulier le foie et le cerveau. Les MTH ont été repérés sur des coupes semi-fines, colorées par le bleu de méthylène Borax.

III - RESULTATS

A - DONNEES MORPHOLOGIQUES

I° - Microscopie usuelle

Elle permet de préciser les divers aspects morphologiques, mais également les propriétés et le siège des MTH.

a - Divers aspects

Ils peuvent schématiquement se résumer à 4 variétés dont la taille varie de 3 à 100 microns :

type I :

le plus fréquemment, ils se présentent comme des formations homogènes, ce qui explique le qualificatif de hyalin, et leur contour est d'une remarquable netteté. Ils sont tantôt parfaitement ronds, comme des " billes ", tantôt plus irréguliers, ovalaires ou piriformes, rarement polycycliques. Ces derniers aspects sont vraisemblablement dus à la coalescence de thrombi voisins. En règle, on en compte 6 à 20 dans une même lumière vasculaire et ce groupement facilite leur reconnaissance. L'inégalité de leur taille est un fait constant. A l'intérieur du vaisseau, leur disposition est capricieuse : ils peuvent être séparés les uns des autres, paraissant s'égrener dans le courant sanguin, ou regroupés en amas évoquant une "grappe de raisins", qui peut parfois s'appuyer contre l'endothélium.

Dans quelques cas, la sédimentation du sang les sépare nettement des hématies; de densité plus faible, ils baignent alors dans une nappe rosée de liquide plasmatique.

type II :

une variété plus rare, est représentée par des structures plus volumineuses (80 à 100 microns), dont les limites sont toujours nettes mais l'aspect moins homogène, cribriforme. Les MTH de ce type, peuvent être isolés ou escortés de MTH de très petite taille. En dépit de leur dimension, ils ne s'accompagnent pas d'une obstruction de la lumière vasculaire et n'adhèrent jamais aux parois.

type III :

parfois, les MTH ont un aspect très particulier. Ils sont ronds, assez volumineux (20 à 40 microns), homogènes, mais sur leur pourtour s'implantent de très nombreux filaments courts, fins et régulièrement répartis, leur donnant un aspect en " oursin".

type IV :

le dernier aspect, s'apparente aux précédents. Il s'agit d'éléments de très petite taille (5 à 7 microns) retrouvés en très grand nombre dans la lumière vasculaire. Leur centre, très dense paraît formé par la convergence d'une myriade de filaments. Ils ont un aspect astéroïde.

Au delà de ces types morphologiques, quelques faits fondamentaux méritent d'être mis en exergue :

1° - les MTH semblent être d'une étonnante plasticité et leur taille paraît s'adapter au calibre du vaisseau.

2° - ils ne s'accompagnent jamais de lésions tissulaires de voisinage.

3° - dans un seul cas, un MTH a pu être isolé à l'intérieur d'une thrombose fibrineuse. Mais il faut mentionner qu'il était de petite taille et paraissait flotter dans le plasma inter-fibrillaire.

b - Affinités tinctoriales

Les MTH sont caractérisés par leurs affinités pour les colorants acides et, en particulier, les colorants "spécifiques" de la fibrine.

- L'hémalun-éosine-orangeG, les colore en rose vif, mais le contraste obtenu avec les hématies, elles-mêmes colorées en rose, n'est pas suffisant pour les mettre en évidence.

- Les colorants spécifiques de la fibrine, se fixent intensément sur les MTH :

- l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory, leur confère une couleur bleue-noire strictement identique à celle de la fibrine, telle que l'on peut l'observer dans une thrombose, au sein d'un foyer inflammatoire ou à la surface d'une séreuse. Avec cette coloration, les hématies apparaissent généralement en bleu-pâle, mais il n'est pas rare que quelques-unes d'entr'elles présentent une teinte très comparable à celle des MTH, rendant malaisée leur reconnaissance.

Dans quelques cas, les résultats de la coloration de Mallory ne sont pas aussi nets. Ainsi, on peut voir des MTH de teinte plus pâle, dans les bleus ou les violets. Parfois même, les globules hyalins, surtout s'ils sont volumineux ne montrent aucune affinité pour ce colorant et se présentent alors comme des formations brunes.

- les colorations de Lendrum (41)(42)

1° - le Martius Scarlet Blue

Par la petite taille de son colorant acide, il se fixe intensément sur la fibrine. Les MTH, quelle que soit leur taille, se colorent en rouge vif et, lorsque la coloration est parfaitement réussie, s'imposent dès le premier examen. Les hématies apparaissent en jaune, les structures cellulaires et fibrillaires étant bleues. Nous avons pu constater, assez souvent, que quelques hématies se coloraient également en rouge vif, simulant à la perfection des MTH de petite taille.

2° - le Masson 44/41

Il contient également un colorant acide qui colore les MTH en bleu-noir, comme la fibrine, alors que les hématies par leur teinte rouge vif s'en distinguent nettement. Comme précédemment, sur quelques préparations, les globules rouges ont la même affinité que les MTH. Il faut par ailleurs signaler, que les MTH de petite taille sont susceptibles de se colorer différemment. Ils apparaissent alors en rouge très sombre, mais se différencient facilement des hématies. Il s'agit là d'une éventualité assez rare.

- La réaction du PAS

En dépit de la spécificité des colorations utilisées, nous avons vu que les hématies pouvaient revêtir le masque trompeur d'un globule hyalin. La réaction du PAS à laquelle nous avons eu recours, colore très vivement les MTH en rouge, alors que les hématies restent pâles.

Ainsi, on peut brièvement résumer les affinités tinctoriales des MTH en disant qu'elles sont strictement superposables à celles de la fibrine.

c- le siège1° - Suivant l'organe

La répartition des MTH dans les 39 cas qui en présentent dans au moins un organe est la suivante :

ORGANES	<u>1° groupe</u>	<u>2° groupe</u>	<u>3° groupe</u>	Examinés	MTH+	%
CERVEAU	●●●●●● ●●●●●	●●●●●●○○	●●●●●●○	27	24	88
FOIE	●●●○●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●○	○○○○○○○●●○ ○	38	24	63
PANCREAS	●●●● ○ ●●●○ ●	○ ○○○○○	○ ○○ ○○○●●○	25	10	40
REIN	●●●●●○○●○○●○○●●●	○○ ○○○●●●	○○○○○○●○○○○○	38	14	37
POUMON	●●○ ○○○●○○○●○○●●●	○○○○○○●○○●	○○○○○○○○○○○○○	38	10	26
COEUR	○○○●●●●●○○○○●○ ○	○○○○○○○○○○○	○ ○○○ ○○○○ ●	34	7	20
RATE	●○○ ○●● ○ ○○○ ○●	○○○○○○●○	○ ○○○ ○○○○	28	5	18

Tableau I

● MTH présents

○ MTH absents

Organe non examiné

Nos résultats sont résumés dans le tableau I;

3 groupes de cas peuvent être distingués :

1° groupe : 17 cas

Les MTH sont fréquemment retrouvés. Ils sont présents dans au moins 3 organes.

2° groupe : 10 cas

Les MTH ne sont présents que dans 2 organes et la prédominance de la localisation cérébrale et hépatique est évidente.

3° groupe : 12 cas

Les MTH ne sont présents que dans un seul organe. On retrouve dans ce groupe la nette prédominance du cerveau.

Nous verrons au cours de la discussion la signification que l'on peut donner à ces différentes localisations

2° - Suivant le territoire vasculaire

D'une façon générale, les MTH se logent dans les vaisseaux de petit calibre :

- dans le cerveau, ils siègent dans les capillaires de la substance blanche
 - dans le foie, on les trouve surtout dans les branches portes des espaces de Kiernan
 - dans le rein, ce sont les vaisseaux droits qui les hébergent.
- Mais dans cet organe, on peut les voir dans les artérioles. Les capillaires glomérulaires en contiennent plus rarement.

2° - Immunofluorescence

Malgré l'utilisation de colorations spécifiques, la recherche des MTH exige un examen minutieux. L'immunofluorescence facilite considérablement leur mise en évidence. Les divers anti-sérums n'ont été appliqués que dans deux cas où les MTH étaient particulièrement abondants, et ils ne les colorent absolument pas. Pour des raisons économiques, le sérum anti-fibrine a été utilisé seul 14 fois. Il met en évidence les MTH qui apparaissent comme des globules vivement fluorescents, très homogènes et limités par un liseré périphérique très net et légèrement plus éclairé. Il est évident, que cet aspect correspond au type I de la microscopie usuelle. Sur l'ensemble des prélèvements hépatiques et cérébraux examinés, nous n'avons pas observé les trois autres variétés.

Avec cette technique, les MTH ne peuvent être confondus avec les hématies. C'est ainsi, que trois fois, cet examen a permis de découvrir des MTH de très petite taille qui étaient passés inaperçus, et probablement pris pour des hématies en microscopie usuelle et de mettre en évidence dans les sinusoides, des structures de très petite taille, inférieure au diamètre des hématies et fixant le sérum anti-fibrine.

3° - Microscopie électronique

Cet examen a porté essentiellement sur des prélèvements hépatiques. Sur les coupes semi-fines, qui ont servi au repérage, les MTH siègent soit dans les ramifications des vaisseaux portes, soit plus rarement, dans les veines centro-lobulaires. Malgré les altérations considérables des structures cellulaires, qui sont liées aux conditions de prélèvement, les MTH sont bien visibles. Leur morphologie est très variable, mais schématiquement se résume à deux types :

a - Les MTH granulaires

L'aspect le plus habituel est celui de globules très osmiophiles, dont les contours apparaissent d'emblée moins réguliers qu'en microscopie usuelle. Les MTH parfaitement ronds sont l'exception. Le plus souvent, ils sont ovalaires et déformés par de petites dépressions. Les images de " fusion " sont évidentes et nombreuses.

A un examen superficiel, quelques-uns ressemblent aux hématies, mais s'en différencient très nettement par l'absence de membrane limitante.

De plus forts grossissements, permettent de préciser leur structure interne : ils sont formés de granules à limite floue, mais assez régulièrement répartis, mesurant 90 à 140 Å de diamètre. Par place, ces granules s'alignent pour donner des formations d'aspect linéaire.

Du fait de leur taille, ces structures osmiophiles sont visibles en microscopie usuelle. Par contre, l'examen ultrastructural permet de voir de petits amas d'aspect "floconneux", de structure granuleuse, qui représentent vraisemblablement l'ébauche des globules plus volumineux.

b - Les MTH granulo-fibrillaires

A de faibles grossissements, il s'agit d'éléments de plus grande taille (supérieur à 15 microns), que les globules précédents et de structure plus inhomogène. En effet, au composant granulaire s'associent des vacuoles claires de petite taille, peut-être de nature artéfactuelle. Mais, c'est le composant fibrillaire qui fait leur originalité. Il s'agit de filaments d'épaisseur variable qui paraissent se former pêle-mêle.

A de très forts grossissements, certains d'entr'eux arborent une périodicité transversale de 180 à 200 Å⁰, donc voisine de celle de la fibrine.

B - CORRELATIONS ANATOMO-BIOLOGIQUES

L'étude en immunofluorescence ne permet pas de reconnaître avec exactitude la nature des MTH, puisque le sérum anti-fibrine se fixe aussi bien sur la fibrine que sur le fibrinogène ou leurs produits de dégradation par la plasmine. Si l'on considère les seules données de l'immunofluorescence, chacun de ces corps peut participer à la formation des MTH. Nous avons essayé d'établir des corrélations entre leur présence et certains examens biologiques :

- le test à l'éthanol
- le dosage des produits de dégradation de la fibrine et/ou du fibrinogène
- le dosage du fibrinogène

1° - Avec le test à l'éthanol

Selon l'hypothèse de Bleyl (10), les MTH sont constitués en grande partie par des monomères de fibrine. Il est donc indispensable de rappeler la place de ces derniers dans la fibrino-formation pour comprendre l'importance de leur mise en évidence.

Le fibrinogène est une protéine plasmatique formée de 6 chaînes polypeptidiques identiques 2 à 2 : α , β , γ . Sous l'action de la thrombine, il y a libération d'un fragment de chaque chaîne α . Ce sont les " fibrinopeptides A ". Le reste de la molécule constitue un monomère de fibrine ou DES. Amonomère. Son devenir est variable :

- le plus souvent, la thrombine poursuit son action, libère les " fibrinopeptides B ", permettant ainsi la mise en jeu du facteur XIII, responsable de la formation d'une fibrine insoluble : c'est la thrombose fibrineuse classique.

- parfois les " fibrinopeptides B " ne sont pas libérés et les monomères de fibrine se polymérisent ou se combinent avec le fibrinogène donnant alors la cryoprofibrine de Shainoff et Page (55). Ces corps, qui constituent des étapes intermédiaires de la fibrino-formation, sont solubles et peuvent circuler. C'est le cas, dans les CIVD, mais également dans les états d'hypercoagulabilité. Ils sont mis en évidence:

- par le froid (29)(55)
- par le sulfate de protamine (54)
- par l'éthanol (26)(27)(12)(14)

Le test à l'éthanol a été effectué dans le laboratoire du Professeur R. Biermé, selon la technique préconisée par Godal et Abildgaard (27). La positivité du test est quantifiée de I à 3 + . Nous n'avons tenu compte dans ce travail que de la positivité ou la négativité du test.

Le tableau II résume nos résultats :

	ETHANOL +	ETHANOL -	TOTAL
MTH +	7 *	2	9
MTH -	20	17	37
TOTAL	27	19	46

Tableau II * (4 adultes , 3 enfants)

Le calcul du χ^2 avec correction de Yates pour la continuité (43) a été effectué : $\chi^2 = 0,84$. Donc ces résultats ne sont pas significatifs et le simple hasard peut expliquer la différence de fréquence observée entre les deux groupes . De plus, ils sont difficiles à interpréter, en particulier , pour deux raisons :

a - mauvaises conditions de prélèvement

Sur les 20 cas, ayant un test à l'éthanol positif, sans MTH à l'examen microscopique, 18 sont des enfants . Ils étaient hospitalisés dans le service du Professeur C.Regnier . Pour des raisons de commodité , les prélèvements y sont effectués par un cathéter artériel ombilical chez les nouveau-nés ou par un cathéter veineux chez les enfants plus âgés . Or Godal et Abildgaard (27) insistent sur la nécessité de ne pas prélever le sang par un cathéter pour réaliser ce test . La très grande fréquence des thromboses à l'extrémité des cathéters, même héparinés régulièrement, peut parfaitement expliquer des tests faussement positifs .

b - matériel très inhomogène

Il comprend une nette prédominance des enfants : 40/46 cas. De plus, les 6 adultes ont tous un test à l'éthanol positif et, 4 d'entr'eux ont des MTH. Malheureusement, nous n'avons pas de témoins adultes ayant un test à l'éthanol négatif.

2° - Avec le taux des produits de dégradation de la fibrine et/ou du fibrinogène

A la suite de travaux expérimentaux chez la souris, Skjörten (61) conclut que les MTH sont formés de PDF. Nous avons tenté de vérifier cette hypothèse en étudiant 42 cas ayant un dosage du taux des PDF dans les 30 heures qui ont précédé la mort. Ce matériel comprend :

- 37 enfants
- 5 adultes

Le tableau III résume nos résultats :

	PDF :10à40 γ /ml	PDF :40à160 γ /ml	TOTAL
MTH +	8	2	10
MTH -	23	9	32
TOTAL	31	11	42

Tableau III

Le calcul du χ^2 a été effectué : $\chi^2 = 0,09$.

Il montre que ces résultats ne sont pas significatifs. Il ne semble donc pas y avoir de corrélation entre un taux élevé des PDF et la présence de MTH.

3° - Avec le taux du fibrinogène

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature, d'hypothèse pathogénique faisant intervenir le taux du fibrinogène dans la constitution des MTH. Mais, l'absence de corrélation significative entre la présence de MTH et la positivité du test à l'éthanol ou le taux élevé des PDF nous conduit à considérer le taux du fibrinogène.

Un dosage du taux du fibrinogène a été effectué au maximum 30 heures avant la mort dans 58 cas

- 19 adultes
- 39 enfants

Le taux de 3,80g/l a été choisi arbitrairement car il représente approximativement la limite supérieure de la normale.

Le tableau IV résume ces résultats :

	Fibrinogène $\geq 3,80\text{g/l}$	Fibrinogène $< 3,80\text{g/l}$	TOTAL
MTH +	14	9	23
MTH -	3	32	35
TOTAL	17	41	58

Tableau IV

Le test du χ^2 avec correction de Yates pour la continuité a été effectué : $\chi^2 = 15$. Les résultats sont hautement significatifs. Il existe une bonne corrélation entre la présence des MTH et un taux élevé du fibrinogène.

C - CIRCONSTANCES D'OBSERVATION

Afin de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, il nous a paru intéressant de mettre en relief les relations entre :

- MTH et infection
- MTH et CIVD

1° - MTH et infection

Dans 21 cas / 39 , il existe des signes infectieux cliniques et biologiques.

Par contre, dans seulement 17 cas, ces signes infectieux ont une traduction morphologique :

- 12 bronchopneumonies
- 2 endocardites bactériennes
- 3 foyers suppurés, dont 2 étaient sous-phréniques, le troisième génital.

Dans tous ces cas, une recherche minutieuse a permis de retrouver des thromboses fibrineuses dans les petits vaisseaux autour des foyers infectieux.

2° - MTH et CIVD

Nos résultats sont résumés dans le tableau V

	MTH +	MTH -	TOTAL
PAS DE SIGNES DE CIVD	14	11	25
SIGNES DE CIVD	25	26	51
TOTAL	39	37	76

Tableau V

Le test du χ^2 avec correction de Yates pour la continuité a été effectué : $\chi^2 = 0,107$. Il montre que ces résultats ne sont pas significatifs.

Si l'on considère l'ensemble des cas présentant des signes biologiques et/ou morphologiques de CIVD (microthromboses), l'association avec des MTH se retrouve dans 25 cas/39. Cette fréquence n'a pas de signification statistique étant donné les critères de sélection de notre matériel. Nous reviendrons d'ailleurs sur les problèmes des liens existant entre CIVD et MTH. Notons simplement ici les circonstances étiologiques de ces perturbations de l'hémostase :

- 13 chocs : infectieux (10 cas), post-opératoires (2 cas), cardiogénique (1 cas)
- 3 cancers
- 5 infections sans choc
- 4 d'étiologie indéterminée

En résumé , de ces deux circonstances d'observation, l'élément le plus intéressant semble être l'association entre MTH et thromboses des petits vaisseaux. Que ces dernières rentrent dans le cadre d'une coagulation intravasculaire disséminée ou soient simplement retrouvées autour d'un foyer infectieux, elles sont associées à des MTH dans 24 cas/39.

IV - COMMENTAIRES

A - FREQUENCE DES MTH

Etant donné les critères de sélection choisis pour colliger notre matériel, nous ne pouvons apprécier la fréquence absolue des MTH. Il semble cependant ressortir de cette étude, qu'ils sont nettement plus fréquents chez l'adulte (30 cas), que chez l'enfant (9 cas). Cette différence n'est pas liée à un recrutement particulier, puisque dans les nécropsies tout venant, la proportion des adultes et des enfants est identique.

La fréquence absolue, sur un matériel non sélectionné, est estimée par Skjörten (60) à 54%, après étude de 100 nécropsies consécutives. On peut considérer que cette fréquence est bien supérieure à celle d'Apitz (4), pour qui les MTH étaient des formations très rares. En fait, la rareté des publications dont ils ont fait l'objet, peut avoir deux explications :

- ou il s'agit réellement de formations très rares, comme le pensait Apitz
- ou ils passent facilement inaperçus, si on ne les recherche pas systématiquement.

B - REPARTITION

Dans notre matériel, on constate qu'il existe une nette prédominance du cerveau sur l'ensemble des organes examinés. Il est difficile d'en apprécier la valeur, étant donné l'absence de documents comparatifs dans la littérature. Cependant, le fait qu'ils soient signalés dans cet organe par Apitz (4) et Hardaway (31) mérite d'être noté.

Skjörten est le seul à mentionner de façon précise la répartition viscérale des MTH, mais curieusement il n'a pas étudié le cerveau. Pour les autres organes, nos résultats sont grossièrement comparables aux siens, puisque par ordre de fréquence, on trouve le foie, le rein et le poumon.

C - DIFFICULTE DE MISE EN EVIDENCE

Dans la majorité des cas, les MTH ne sont pas évidents et seule une observation attentive de tous les vaisseaux permet de les déceler. La confrontation de plusieurs colorations est nécessaire pour affirmer leur présence; elle évite aussi de nombreuses causes d'erreur. Suivant leur importance pratique, on peut envisager quelques diagnostics différentiels :

1° - les hématies

Elles représentent le piège le plus souvent rencontré, car elles simulent des MTH de petite taille. En effet, elles peuvent être parfaitement rondes, éosinophiles, et fréquemment groupées en amas. Théoriquement, l'utilisation des colorations spécifiques de la fibrine permet de contourner cet obstacle. En pratique, il est exceptionnel, dans le meilleur des cas, que quelques hématies ne prennent pas ces colorants et apparaissent comme d'authentiques MTH. Néanmoins, un examen minutieux permet de retrouver certains caractères distinctifs :

- aux hématies parfaitement rondes, s'associent presque toujours des hématies à contour anguleux, d'aspect plicaturé. Ce qui n'est jamais le cas des MTH.

- la surface des hématies peut paraître très homogène; en fait, on observe toujours sur l'hémalun-éosine et l'héματοxyline phosphotungstique de Mallory, une zone centrale plus pâle. A l'inverse, la surface des MTH, en particulier ceux de petite taille, est d'une homogénéité parfaite.

- dans une colonie d'hématies, tous les éléments ont un diamètre identique ou du moins très voisin. Par contre, dans un amas de MTH, l'inégalité de taille est habituelle.

En dépit de ces critères distinctifs, on peut commettre des erreurs par excès, mais aussi par défaut, car la reconnaissance des MTH de petite taille demeure parfois malaisée. On peut certes, avoir recours à la réaction du PAS, qui colore intensément les MTH en rouge, alors que les hématies restent pâles; mais elle peut également être prise en défaut. Ainsi, il reste des cas où la discrimination est impossible.

Dans notre matériel, ces MTH de petite taille ou " érythrocyte-like " ont été authentifiés lorsqu'ils étaient associés à d'autres formations absolument typiques. En leur absence, seule l'immunofluorescence à l'aide du sérum anti-fibrine a permis cette identification. En effet, cet examen élimine formellement les causes d'erreur dues aux hématies. C'est ce que nous avons vérifié sur un caillot fibrino-érythrocytaire congelé et soumis à la même technique que les prélèvements tissulaires. L'anti-sérum se fixe intensément sur la fibrine alors que les hématies restent sombres. Cependant, une flaque de sérum peut exceptionnellement simuler un MTH.

2° les dépôts de colorants

Normalement, les colorants se fixent sur les éléments tissulaires suivant leurs affinités tinctoriales, et le colorant non fixé est éliminé par le lavage. Avec le PAS, les précipités sont fréquents, mais leur reconnaissance est aisée. Des artéfacts comparables peuvent s'observer avec l'hémalun-éosine et le Martius Scarlet Blue. Ils apparaissent comme des taches très homogènes, arrondies, et à limite nette. Ces dépôts simulent à s'y méprendre des MTH surtout lorsqu'ils se trouvent dans la lumière vasculaire. En fait, des taches identiques sont également retrouvées en dehors des vaisseaux. Au moindre doute, l'examen de plusieurs préparations et, au besoin, la pratique de coupes sériées permet de résoudre ce problème.

3° - les débris cellulaires

Ils constituent un diagnostic différentiel historique, puisque Sigmon et Schiller en 1937 ont décrit des " boules hyalines " grossièrement comparables aux thrombi hyalins de Welti. En fait, ces corps de Sigmon et Schiller ont été considérés par Zinck (69) comme des débris cellulaires.

Nous n'avons pas rencontré ce type de formations au cours de cette étude.

4° - suivant les tissus examinés

a - le rein

C'est dans le rein, que la recherche des MTH est la plus délicate, et cela pour plusieurs raisons :

- d'une part, les MTH se situent souvent au niveau de la médullaire, dans des vaisseaux intertubulaires, parfois congestifs
- d'autre part, la promiscuité des vaisseaux et des tubes rend difficile la différenciation des cylindres et des MTH. En effet, les cylindres dans ces tubes à lumière étroite ont tendance à s'égrener. De plus, ils prennent plus ou moins les colorants de la fibrine et leur aspect hyalin accentue cette ressemblance. Il est donc nécessaire de reconnaître la structure endothéliale ou tubulaire pour affirmer qu'il s'agit de MTH ou de cylindres. Ce n'est pas toujours facile au niveau des anses grêles de Henlé.

- enfin, dans les glomérules, les MTH sont facilement confondus avec les hématies.

b - le foie

Dans cet organe, deux variétés de structures doivent être éliminées :

- les thrombi biliaires
- les corps de Mallory

- les thrombi biliaires, faciles à reconnaître sur l'hémalum-éosine, sont paradoxalement plus difficiles à authentifier avec les colorations " spécifiques de la fibrine qu'ils prennent parfois intensément. Lorsqu'il existe une cholostase importante, ces thrombi peuvent alors apparaître comme des formations parfaitement rondes, homogènes et être confondues avec des MTH intra-sinusaux. Ce diagnostic ne résiste pas à un examen attentif.

- les corps de Mallory sont également des formations acidophiles, homogènes, mais ils siègent à l'intérieur des hépatocytes et non dans les capillaires.

c- la surrénale

Nous avons observé, dans quelques cas, au niveau de la médullo-surrénale, des formations arrondies ou ovalaires, de la taille des MTH, éosinophiles, PAS +, et se colorant en bleu-noir par l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory. Ces globules hyalins, en tout point identiques aux MTH en microscopie usuelle, ont été décrits au début du siècle par Oberndorfer (48) dans la médullo-surrénale normale, puis dans les tumeurs dérivées du tissu médullaire (44). Plus récemment, Dekker et Oehrle (16) en ont fait une étude histochimique et ultrastructurale approfondie. Ils pensent que ces formations, le plus souvent intra-cellulaires, mais parfois extra-cellulaires, sont de nature lysosomiale en raison de leur membrane en microscopie électronique et la présence de phosphatase acide.

Pour cet organe, seule la microscopie usuelle a été utilisée, aussi n'avons nous pas tenu compte des structures hyalines de la médullaire.

d - l'hypophyse

Dans notre matériel, nous ne possédons que deux prélèvements hypophysaires. Bien que Skjörten (57) ait observé pour la première fois les MTH dans cet organe, il nous y ont paru d'identification difficile et nous ne l'avons pas systématiquement examiné.

En fait, comme le fait remarquer Skjörten (59), une substance de nature protéique peut s'accumuler entre les cellules. Elle a un aspect hyalin, et présente des affinités tinctoriales voisines de celles de la fibrine, en particulier, avec le Martius Scarlet Blue. Sur les simples données de la microscopie usuelle, ce matériel peut être très difficile à différencier des MTH. Certes, cette substance siège au centre des "acini glandulaires", mais il est connu qu'elle peut aussi se déverser dans les vaisseaux " sous forme de gouttelettes ou de trainées " (13). Ceci pourrait expliquer la fréquence élevée des MTH hypophysaires (plus de 50% des cas) dans le matériel de Skjörten puisque l'immunofluorescence et la microscopie électronique, seuls examens de certitude, n'ont été pratiquées que dans 4 de ses cas.

e - la moëlle osseuse

Le diagnostic différentiel avec les corps de Russel et le cytoplasme des mégacaryocytes est plus théorique que pratique. En effet, lorsque la coupe n'intéresse pas le noyau de la cellule, ces deux éléments peuvent simuler des MTH.

f - les tumeurs

Dans un ostéosarcome, nous avons eu l'occasion d'observer des formations éosinophiles présentant le même aspect et les mêmes affinités tinctoriales que les MTH. Parfois, elles étaient nettement intra-cytoplasmiques, mais dans d'autres zones, elles paraissaient manifestement extra-cellulaires, et même en certains points, intravasculaires. Ces globules hyalins sont aujourd'hui bien connus et il ressort de l'étude de Dekker et Krausse (15) qu'on peut les retrouver dans des tumeurs extrêmement diverses : adénocarcinome mammaire, adénocarcinome peu différencié du poumon, hépatome, dans les pseudo-sarcomes du larynx (56). Ces globules seraient de nature protéique et peut-être dus à un trouble de la synthèse.

g - le placenta

Au cours d'examens systématiques de placenta, nous avons observé dans les chambres intervilluses, des formations arrondies, parfois faiblement éosinophiles, rappelant les MTH. Par ailleurs, ces structures ne présentent pas une affinité très nette pour les colorants de la fibrine : elles sont faiblement PAS + et, avec l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory elles restent toujours assez peu colorées. Il nous a paru que ces formations représentaient bien des fragments anucléés de syncytiotrophoblaste ou " macrocytes de Javert et Reiss" (67)

En résumé, et si l'on schématise à l'extrême, tout élément rond, hyalin, éosinophile, et qui prend plus ou moins les colorants de la fibrine, peut théoriquement être discuté. Dans cette optique, il faudrait également signaler les " hyalin droplets" des tubes proximaux du rein, et pourquoi pas, la colloïde des vésicules thyroïdiennes. Aussi, parmi les diagnostics différentiels dignes d'intérêt, nous retiendrons les hématies, les cylindres hyalins dans les tubes rénaux et surtout les gouttelettes protéiques de l'hypophyse.

D - CONSTITUTION DES MTH

1° - Apports de la microscopie usuelle

Les simples données de la microscopie usuelle en particulier l'utilisation des colorations " spécifiques" de la fibrine permettent déjà de penser que les MTH sont des formes particulières de fibrine. Les résultats obtenus par Skjörten sont comparables aux nôtres. Il fait d'ailleurs remarquer (59), que dans quelques cas, ces colorations donnent des résultats un peu discordants comme par exemple, la teinte brune de certains MTH avec l'hématoxyline phosphotungstique de Mallory.

En fait, ces constatations s'expliquent parfaitement si l'on se réfère aux travaux de Gitlin et Craig (24). Pour Hardaway (31) au constituant fibrineux s'associeraient des hématies plus ou moins dégénérées. La positivité de la réaction de Lepenhe, pour la mise en évidence de l'hémoglobine, a été pratiquée par Skjörten (59) qui ne semble en tirer aucune conclusion formelle, puisqu'il n'élimine pas la possibilité d'un artéfact.

2° Apports de l'immunofluorescence

Si l'on s'en tient aux aspects de l'immunofluorescence, la présence d'hématies au centre des MTH, nous paraît peu probable et incompatible avec la fixation homogène du sérum anti-fibrine. L'étude en immunofluorescence des MTH a été également réalisée par Skjörten (59). Ses résultats sont voisins des nôtres, en ce qui concerne la fixation du sérum anti-fibrine. Mais avec le sérum anti-albumine, il obtient aussi une fluorescence nette, quoique d'intensité plus faible que la précédente. Dans deux de nos cas, où les MTH étaient très abondants, les anti-sérums IgG, IgA, IgM, et albumine ont été appliqués sans succès. On ne peut cependant exclure formellement la présence d'albumine ou d'autres substances dans certains MTH. Ceci pourrait expliquer les variations dans les affinités tinctoriales (47).

L'immunofluorescence permet donc d'affirmer que les MTH sont essentiellement constitués de substances ayant les caractères antigéniques du fibrinogène. Par contre, elle est impuissante à déterminer leur nature exacte.

3° - Apports de la microscopie électronique

La microscopie électronique apporte à cet égard des renseignements intéressants. Elle montre en effet, dans quelques MTH, l'existence de structures filamenteuses où l'on distingue parfois une périodicité identique ou du moins comparable à celle de la fibrine, compte tenu des conditions de prélèvement. Des structures analogues sont observées par Skjörten (59). Ces aspects suggèrent qu'une fibrine plus ou moins polymérisée participe à la constitution des MTH. Cependant, l'interprétation des globules de structure uniquement granulaire est plus délicate. Il est permis de penser qu'il s'agit de fibrinogène ou plutôt de monomères de fibrine en voie de polymérisation. Cette hypothèse n'est pas incompatible avec les données de Krakow et coll.(34), Pouit et coll.(49), sur la fibrinoformation. Néanmoins, nos clichés ne sont pas superposables aux leurs, étant donné qu'ils ont utilisé des techniques différentes, en particulier, les colorations négatives.

4° - Apports des corrélations anatomo-biologiques

Schématiquement, deux hypothèses s'affrontent

- celle de Bleyl (10), qui considère que les MTH sont formés de monomères de fibrine, qui correspondent vraisemblablement à la " profibrine " d'Aptz. Nous avons vu que leur aspect ultrastructural est compatible avec cette hypothèse, mais la confrontation des données morphologiques et du test à l'éthanol n'apporte aucun argument formel.

Il faut cependant reconnaître qu'une telle étude est critiquable et cela pour plusieurs raisons :

- il est vraisemblable que les résultats du test à l'éthanol varient considérablement à quelques heures d'intervalle. La marge de 30 heures retenue ici est à coup sur trop large.

- par ailleurs, la forte proportion d'enfants est susceptible de fausser notablement les résultats (53). En effet, 18 d'entr'eux ont un test à l'éthanol positif, mais sont dépourvus de MTH.

En dépit de résultats ainsi sujet à caution, il paraît intéressant de poursuivre les recherches dans ce sens, en particulier en recherchant les observations d'adultes, chez lesquels le test à l'éthanol est plus fiable. L'utilisation simultanée du test à l'éthanol et de la précipitation par le froid, dans la recherche des monomères de fibrine paraît souhaitable et il est possible que ces deux tests soient superposables et mettent en évidence la cryoprotéine. Comme nous le verrons, plusieurs faits suggèrent qu'une substance de cette nature participe à la constitution des MTH.

- celle de Skjörten (61), qui considère que les MTH sont constitués, du moins en partie, de produits de dégradation de la fibrine et/ou du fibrinogène, qui s'agrègeraient en passant dans les capillaires. Il constate que chez la souris la présence de MTH dans le foie est constante et que l'activation du système fibrinolytique augmente leur fréquence. A l'inverse, son blocage les diminue.

Nos résultats s'inscrivent contre cette hypothèse, puisque nous n'avons observé aucune corrélation entre la présence de MTH et un taux élevé des PDF. Ces constatations, nous paraissent d'autant plus dignes d'intérêt que les prélèvements effectués par cathéter chez les enfants, n'ont pu entraîner qu'une augmentation du taux des PDF. Il nous paraît donc difficile de souscrire à l'hypothèse de Skjörten.

- quelle peut être la signification des corrélations significatives que nous avons observées avec le taux élevé du fibrinogène ?

La première hypothèse qui vient à l'esprit est celle d'une agrégation pure et simple de molécules de fibrinogènes.

Mais une autre explication peut être donnée : l'augmentation du taux du fibrinogène est dans tous les cas liée à la présence d'un syndrome infectieux. Or, nous avons vu qu'il existait autour des foyers infectieux, des thromboses des petits vaisseaux. Il y a là, une activation des facteurs de la coagulation, et par conséquent, formation de thrombine.

Celle-ci va être responsable de l'apparition de monomères de fibrine, dont une partie sera utilisée pour l'édification des thromboses observées; l'autre, non utilisée pourra diffuser dans la circulation. De plus, il est vraisemblable qu'une faible quantité de thrombine passe également dans la circulation et entraîne l'apparition de monomères de fibrine. Dans les deux cas, leur présence sera signalée par la positivité du test à l'éthanol. Ils peuvent se combiner au fibrinogène pour constituer la cryoprotrofibrine, dont les travaux de Shainoff et Page (55), nous apprennent qu'elle est quantitativement proportionnelle au taux du fibrinogène.

Ainsi, les corrélations significatives entre le taux élevé du fibrinogène et la présence de MTH, peuvent s'expliquer par le biais d'une activité thrombinique minime, responsable de la formation de monomères et de cryoprotrofibrine, mais insuffisante pour provoquer une CIVD.

E - FORMATION IN VIVO OU POST-MORTEM

Tour à tour les MTH ont été considérés comme des structures formées in vivo ou post-mortem.

1° - Formation in vivo

Les travaux d'Hardaway (31) et de Skjörten (60) sont en faveur d'une formation in vivo comme le suggérait Zinck (69). A l'appui de cette hypothèse, Zinck rappelle les travaux de Welti qui semblent montrer le rôle essentiel du courant sanguin dans la formation des MTH. En effet, Welti observe, chez le lapin, des MTH au niveau des vaisseaux droits du rein, après brûlure de l'oreille. Par contre, s'il ligature les vaisseaux à la racine de l'oreille, les MTH ne sont plus retrouvés. La rotation dans le courant sanguin expliquerait : leur forme parfaitement ronde en microscopie usuelle, leur taille inégale et les images de fusion (69).

Plus récemment, Skjörten (60) insiste sur leur inclusion possible dans une thrombose fibrineuse. En outre, en pathologie expérimentale leur présence est constante chez la souris (61).

En faveur de cette hypothèse, on peut également noter leur tendance à s'égrener à travers les capillaires à la manière des hématies.

L'hypothèse d'une formation in vivo est séduisante, car on peut alors imaginer, s'ils sont constitués de monomères de fibrine, qu'ils représentent un processus de défense de l'organisme. En effet, au lieu d'être utilisés pour l'élaboration de thromboses fibrineuses occlusives, ces substances seraient stockées sous forme de globules éminemment malléables, susceptibles de se déformer et de se fragmenter pour franchir les vaisseaux de petit calibre.

Il s'agit là d'une interprétation peut-être finaliste des faits, mais l'absence constante de lésions tissulaires à leur voisinage l'appuie. En réalité, cette constatation peut aussi être un argument à leur formation post-mortem.

2° - Formation post-mortem

L'hypothèse d'une formation post-mortem, initialement soutenue par Apitz (4), nous paraît peut-être plus acceptable. Tous les arguments qui sont avancés pour la formation in vivo, peuvent être repris en faveur d'une formation post-mortem. Ainsi, dans les expériences de Welti, la suppression des MTH, après ligature des vaisseaux auriculaires, peut s'expliquer par l'absence de diffusion dans la circulation générale des thromboplastines tissulaires issues de la nécrose, et donc l'absence d'activation du système de la coagulation. De même, la forme arrondie et les images de fusion sont tout à fait compatibles et même, pour Apitz en faveur, d'une formation post-mortem. Leur présence à l'intérieur d'une thrombose fibrineuse n'est pas, non plus, une preuve cruciale : il existe toujours dans ces thromboses du plasma qui baigne les structures fibrillaires et qui peut donc contenir les substances indispensables à la formation des MTH après la mort.

De nombreux arguments militent encore en faveur de cette hypothèse :

- l'absence de MTH dans un matériel biopsique tout venant, qui a été fixé immédiatement après le prélèvement

- le fait qu'ils n'aient jamais été signalés sur des prélèvements de microscopie électronique. Seuls Albarracin et Haust (1), dans un cas, ont montré des globules particuliers qu'ils considèrent " formés de dérivés du fibrinogène, moins organisés que la fibrine ". Ces structures mystérieuses ne ressemblent pas aux MTH, ne serait-ce que par leur limite régulière.

- la prédominance des MTH dans le cerveau nous a fait soupçonner l'influence possible du "froid" dans leur formation. La place privilégiée de l'hypophyse dans les études de Skjörten (59), s'accorde parfaitement avec cette notion. De même les formes en " oursin " et les aspects astéroïdes s'expliquent plus facilement par un phénomène de cryoprécipitation que par la rotation dans le courant sanguin. Le cerveau est l'organe qui se refroidit le plus rapidement et, parfois, il est froid alors que les autres organes sont encore tièdes. Ceci permet d'expliquer les cas où les MTH ne sont retrouvés qu'au niveau du cerveau (3° groupe). Dans ce groupe, si l'on exclut les cas où le cerveau n'a pas été examiné, on ne rencontre qu'une localisation rénale isolée et les MTH ne s'observaient que dans les vaisseaux intertubulaires. Du fait de leur difficulté de reconnaissance à ce niveau, ce cas peut être discutable.

- de même, lorsque les MTH sont présents dans au moins 3 organes (1° groupes), on peut suggérer que tous les organes sont froids du fait d'un passage prolongé dans la chambre froide.

- la localisation hépatique fréquemment retrouvée(2° groupe) est plus délicate à expliquer et seule la stase importante et donc la richesse en monomères , permet d'expliquer la formation des MTH à ce niveau.

F - CIRCONSTANCES D'OBSERVATION

1° - MTH et infection

C'est à Skjörten que revient le mérite d'avoir mentionner cette association (60). Effectivement, nous avons relevé que dans la moitié des cas, les MTH sont associés à des lésions infectieuses. En fait, pour Skjörten la condition sine qua non de cette association est l'existence de quelques thromboses fibrineuses autour de ces lésions inflammatoires. Nous avons déjà tenté de donner une explication à cette association.

2° - MTH et CIVD

Hardaway (31) a été le premier à signaler la grande fréquence des MTH chez des sujets décédés de choc septique, traumatique ou hémorragique, et pour lui, les MTH auraient la même valeur diagnostique que les thromboses fibrineuses classiques, en matière de CIVD. Cette opinion a été vivement critiquée par Skjörten (60) qui les a observés fréquemment en dehors de ce contexte. D'autres auteurs les ont aussi signalés: Harms (32), Boddaert (11), Lash (36), mais ils ne donnent pas de notion de fréquence. Dans notre matériel, les MTH s'intègrent dans un tableau de CIVD dans environ 64% des cas, mais étant donné nos critères de sélection, ce pourcentage ne peut être extrapolé.

Nous pensons donc que les MTH ne constituent pas un critère morphologique de CIVD. Leur association avec des thromboses fibrineuses d'aspect filamenteux peut se voir, mais seule ces dernières ont une valeur diagnostique.

En résumé, les circonstances d'observation des MTH paraissent étroitement liées à l'activation du système de la coagulation, soit diffuse comme dans les CIVD, soit localisée autour d'un foyer inflammatoire. Dans tous ces cas, des facteurs activés de la coagulation, des monomères de fibrine et probablement des produits de dégradéion du fibrinogène et/ou de la fibrine vont apparaitre dans le courant circulatoire. Suivant les cas, ils seront incorporés dans les thromboses fibrineuses, conduiront à l'apparition de MTH ou pourront être phagocytés par le système réticulo-histiocytaire.

DEUXIEME PARTIE

LES DERIVES PHAGOCYTES PAR

LES CELLULES HISTIOCYTAIRES

I - EXPOSE DU PROBLEME

Les relations entre le système de la coagulation et le système réticulo-histiocytaire ont été entrevues dès 1952. En effet, à cette époque, Good et Thomas (28) montrent que l'apparition de dépôts fibrineux intravasculaires, après injection d'endotoxine, est facilitée par le blocage préalable du système réticulo-histiocytaire.

C'est seulement 10 ans plus tard, en poursuivant ces études sur la réaction de Shwartzman généralisée, que Lee (40) met en relief l'importance du système réticulo-histiocytaire dans la disparition de certaines formes circulantes de fibrine.

L'année suivante, il en apporte la preuve formelle grâce à l'immunofluorescence. Il montre en effet, que lors d'une activation généralisée du système de la coagulation, on peut mettre en évidence sur des prélèvements hépatiques et spléniques, une fixation du sérum anti-fibrine dans les cellules histiocytaires.

En pathologie humaine, les coagulations intravasculaires disséminées sont l'exemple même d'une activation diffuse du système de la coagulation. Or, la rareté, voire l'absence de thrombi fibrineux à l'examen nécropsique est reconnu par tous. Classiquement, elle est expliquée par la rapidité de la fibrinolyse (7), qui fait disparaître les dépôts fibrineux et, la présence de produits de dégradation de la fibrine dans le sérum objective cette fibrinolyse. Mais, il est toujours gênant pour le morphologiste d'incriminer un mécanisme dont on ne voit que les effets négatifs.

Il était donc logique , d'exploiter les résultats de Lee et de tenter de retrouver ces substances dans le système réticulo-histiocytaire. De plus , au cours des coagulations intravasculaires disséminées , la transformation du fibrinogène aboutit à l'apparition de monomères de fibrine qui nous l'avons vu peuvent être décelés par le test à l'éthanol. Il est intéressant d'essayer de préciser le devenir de ces substances. Une étude antérieure (17)(19) , montrant leur fixation vraisemblable dans les cellules histiocytaires a été poursuivie.

II - MATERIEL ET METHODES

A - MATERIEL

Le foie a été choisi en raison de sa richesse en système réticulo-histiocytaire; d'autre part, sa morphologie permet un repérage facile des cellules de Küpffer. Ainsi, 40 cas ont été soumis à une étude en immunofluorescence, mais 34 seulement ont été retenus : 6 ont dû être éliminés, car l'exploration biologique était trop incomplète pour discuter valablement l'hypothèse d'une coagulopathie de consommation. Ces 34 cas se subdivisent en deux groupes :

- 20 cas de CIVD (prélèvement post-mortem)
- 14 cas témoins (prélèvement à la fois post-mortem et in vivo sur des biopsies hépatiques à l'aiguille réalisées pour d'autres raisons)

Quelques prélèvements spléniques ont été également étudiés et nous verrons que leur interprétation est beaucoup plus malaisée.

B - METHODES

Les prélèvements hépatiques ont été pratiqués dans un délai de 4 à 20 heures après la mort. Ce laps de temps n'affecte nullement les structures antigéniques du fibrinogène ou de la fibrine (2).

La méthode est identique à celle décrite dans le chapitre précédent, mais ici , seul le sérum anti-fibrine a été utilisé.

Afin d'apprécier la valeur de l'immunofluorescence hépatique par rapport aux données de la microscopie usuelle, des prélèvements de tous les organes ont été examinés à l'aide des colorations spécifiques de la fibrine à la recherche de signes de CIVD.

III - RESULTATS

1° - Sujets décédés dans un tableau de CIVD

Les résultats sont résumés dans le tableau VI :

	Immunofluorescence Hépatique +	Immunofluorescence Hépatique -
Signes Biologiques de CIVD	15	2 + (3)
Pas de Signes Biologiques de CIVD	0	14

Tableau VI

On peut voir que :

- dans 15 cas, cette étude se révèle positive. On observe alors contre la paroi des sinusoides, des formations vivement fluorescentes, arrondies ou ovalaires, nettement délimitées. Cette fluorescence se présente sous forme de dépôts compacts dans 13 cas, granuleux dans 2. Le siège intra-cellulaire du sérum fixé est attesté par la présence d'une zone centrale nettement moins éclairée qui correspond de toute évidence à une ombre nucléaire. Par leur siège et leur morphologie, ces dépôts sont manifestement intra-küpfériens. Les travées hépatocytaires sont toujours parfaitement visibles et ce d'autant plus qu'elles contiennent des granulations auto-fluorescentes, de couleur jaune ou brunâtre correspondant à des pigments d'usure.

Il n'est pas rare que ces dépôts fluorescents soient associés à des précipités de fibrine d'aspect filamenteux. Il faut d'ailleurs remarquer que ces derniers sont toujours plus nombreux que ceux observés en microscopie usuelle, où ils peuvent être totalement absents. Une étude minutieuse des prélèvements hépatiques provenant des mêmes cas, en

microscopie de routine peut permettre de déceler des dépôts intra-kupffériens. Ils apparaissent soit comme des " taches " mal limitées, soit comme des petits grains punctiformes qui se détachent sur le fond pâle du cytoplasme. Cette recherche est facilitée par l'utilisation des colorations spécifiques de la fibrine que nous avons précédemment mentionnées. Dans la majorité des cas, on ne constate qu'une hyperplasie des cellules de Küpffer.

Chaque prélèvement montre au minimum 2 à 3 formations fluorescentes. Mais dans quelques cas, on a l'impression que toutes les cellules de Küpffer sont illuminées. Nous n'avons pas vérifié s'il existe un parallélisme entre l'abondance des dépôts fluorescents et l'intensité des perturbations de l'hémostase.

- dans 5 cas , en dépit d'un bilan biologique très évocateur d'une CIVD , l'immunofluorescence hépatique s'est montée négative :

- 3 fois, l'architecture hépatique était profondément remaniée par une cirrhose évolutive avec destruction parenchymateuse intense, par une infiltration leucémique ou par une thrombose portale avec nécrose hépatocytaire étendue.

- 2 fois , il n'existait pas de remaniement hépatique susceptible d'expliquer la négativité des résultats : dans un cas, il s'agit d'une coagulation intravasculaire localisée dans de volumineuses poches anévrismales de l'aorte abdominale et des iliaques; dans l'autre cas , les troubles de la coagulation s'intègrent dans un tableau d'infection généralisée avec entérocolite nécrosante.

2° - Chez les témoins (14 cas)

Les résultats sont négatifs. On observe cependant, une fluorescence sous forme d'un mince liseré qui dessine la paroi des sinusoides. Il s'agit là d'un aspect connu que nous avons considéré comme normal, car il est constamment trouvé chez les sujets sans CIVD.

3° - Etude du parenchyme splénique

En dépit de sa richesse en système réticulo-histiocytaire, l'étude de la rate nous a paru moins significative, car les images sont d'interprétation plus délicate. L'extrême richesse vasculaire et la stase très fréquente dans cet organe sont responsables d'une fluorescence très importante, souvent diffuse et masquant peut-être la fixation intra-cellulaire du sérum.

4° - Comparaison de l'immunofluorescence et de la microscopie usuelle de tous les organes.

Sur les 15 cas présentant des dépôts kupffériens compacts, on a pu mettre en évidence 7 fois des signes morphologiques de CIVD. Mais, les thromboses fibrineuses de la microcirculation étaient rares.

IV - DISCUSSION

L'étude en immunofluorescence de prélèvements hépatiques présente un double avantage :

- d'une part, elle facilite le diagnostic morphologique des coagulations intravasculaires disséminées

- d'autre part, elle met en évidence l'activité phagocytaire du système réticulo-histiocytaire par des substances ayant l'antigénicité de la fibrine.

1° - Supériorité de l'immunofluorescence dans le diagnostic morphologique de CIVD

En microscopie usuelle, l'existence d'une coagulation intravasculaire disséminée est souvent difficile à affirmer. En effet, suivant les auteurs les critères de diagnostic varient : pour Szekely et Amstutz (63), les thromboses doivent être présentes "dans tous les viscères nobles", mais les cas où "la dissémination des thromboses est importante sur de nombreux prélèvements et d'assez nombreux vaisseaux, bien qu'elle manque dans un ou deux viscères", peuvent être retenus. Pour Boddaert et coll.(11), la présence de "signes de CIVD" dans au moins deux organes est suffisante. Cependant, il est des cas où, malgré les troubles importants de l'hémostase, les thromboses sont rares, parfois même absentes. C'est dans ces cas que l'immunofluorescence est particulièrement importante puisqu'elle est capable d'affirmer morphologiquement que les perturbations biologiques sont bien liées à une coagulation intravasculaire. Ceci est illustré dans notre étude par les 8 cas qui ne présentaient pas de thromboses en microscopie usuelle, mais des dépôts kuppériens compacts en immunofluorescence. Il est vraisemblable que dans quelques cas, ces dépôts peuvent être décelés en microscopie usuelle, mais leur recherche est fastidieuse et les images observées sont souvent d'interprétation difficile et sujettes à caution. Néanmoins, elles ont été signalées déjà par Lasch et coll.(36)

Seuls 5 cas semblent faire exception, mais une explication peut être donnée pour chacun d'eux:

a - 3 cas présentaient une destruction de l'architecture hépatique, rendant impossible l'étude morphologique. Ceci est regrettable, car elle aurait permis une meilleure interprétation du bilan biologique. En effet, une atteinte hépatique, quel qu'en soit la cause, peut entraîner des perturbations biologiques tout à fait comparables à une coagulopathie de consommation. Or, ces trois observations n'avaient aucune autre lésion de CIVD. Il s'agissait peut-être d'une coagulopathie de production.

b - la séquestration des monomères de fibrine et/ou de produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène au niveau de la coagulation intravasculaire localisée, peut expliquer une immunofluorescence hépatique négative.

c - dans le dernier cas, seul un blocage du système réticulo-histiocytaire par l'infection peut être évoqué, mais cette explication est très critiquable puisque la majorité de nos cas présente un syndrome également infectieux.

2° - L'immunofluorescence montre la fixation du sérum anti-fibrine au niveau des cellules de Küpffer

Il semble actuellement que le système réticulo-histiocytaire puisse capter la plupart des facteurs " activés de la coagulation : plaquettes (5)(65), thromboplastines (62), thrombine (21), facteur Stuart (18).

Dans cette étude, seul le sérum anti-fibrine a été utilisé et sa fixation au niveau des cellules de Küpffer témoigne de la phagocytose de substances ayant l'antigénicité de la fibrine. Mais, leur nature reste à préciser, puisque l'immunofluorescence ne permet pas de trancher entre fibrinogène, fibrine ou leurs produits de dégradation :

- les travaux de Barnhart et Cress (6) montrent expérimentalement la phagocytose des PDF par les cellules deKüpffer. Mais , ils injectent à des chiens des PDF bovins et reconnaissent eux-mêmes que la phagocytose peut être due à leur nature étrangère. De plus, dans notre étude, malgré un taux élevé des PDF (340 /ml), l'immunofluorescence s'est révélée négative dans le cas de coagulation intravasculaire localisée. Il semble donc que la phagocytose des PDF soit incertaine et peut-être fonction de leur taille.

- par contre, celle des monomères de fibrine circulants est plus vraisemblable. Les travaux expérimentaux de Prose (50) en microscopie électronique et ceux de Bleyl (9), après fixation alcoolique des prélèvements, appuient cette hypothèse.

Par sa fonction de phagocytose, le système réticulo-histiocytaire joue probablement un rôle essentiel dans les phénomènes de coagulation intravasculaire. En effet, il est aujourd'hui admis que l'activation du système de la coagulation débute par un état d'hypercoagulabilité au cours duquel un test à l'éthanol positif témoigne de la présence de monomères de fibrine circulants. Il est vraisemblable que dès cette étape, la système réticulo-histiocytaire est sollicité et va éliminer les facteurs activés de la coagulation et les monomères de fibrine. Leur persistance dans le courant circulatoire, soit du fait de leur abondance liée à une activation majeure de la coagulation, soit due à une saturation ou un blocage (infection) du système réticulo-histiocytaire, sera responsable d'une coagulation intravasculaire disséminée.

D'autre part, il est permis d'imaginer des états dans lesquels il existe une activation persistante du système de la coagulation , dont les produits seraient captés au fur et à mesure de leur formation par le système réticulo-histiocytaire. Dès lors, un tableau biologique de coagulopathie de consommation pourrait apparaître sans être pour autant dû à une CIVD

Ainsi, la phagocytose des facteurs activés de la coagulation représente une barrière contre l'apparition des thromboses, et ce fait s'intègre dans la large fonction de défense du système réticulo-histiocytaire. Il est néanmoins certain, et la clinique nous l'apprend tous les jours, que cette phagocytose n'est efficace qu'en présence d'une activation systémique de la coagulation. En effet, elle sera incapable d'empêcher la survenue de thrombose dans les cas où les facteurs locaux jouent un rôle essentiel. La grande fréquence des thromboses veineuses en témoigne largement.

TROISIEME PARTIE

COMMENTAIRES GENERAUX

ET

ESSAI DE SYNTHESE

Notre étude montre que l'anatomo-pathologiste peut mettre en évidence la fibrine sous des aspects autres que les classiques structures fibrillaires, soit sous forme de MTH, soit comme un matériel fixé par les cellules de Küpffer. Dans les deux cas, il s'agit très vraisemblablement de monomères de fibrine, purs ou associés à des fragments plus ou moins volumineux de la molécule initiale. Mais, quoique de même nature, ces images ont une signification bien différente.

Bien que leur connaissance soit déjà ancienne, les MTH ne reçoivent une explication satisfaisante que grâce aux recherches les plus récentes sur les étapes intermédiaires de la fibrinoformation envisagées sous l'angle de la chimie des macromolécules, et non plus simplement, comme des réactions enzymatiques. Dans cette perspective, leur formation est un phénomène post-mortem, lié au froid, qui visualise la coacervation de monomères de fibrine, et non à une véritable coagulation. Ce n'est sans doute pas une étape intermédiaire de cette dernière, mais un processus différent, car réversible, comme le précipité obtenu dans le test à l'éthanol.

Il reste à préciser les modalités de création des monomères de fibrine. Dans certains cas, il s'agira vraiment du développement d'une coagulation intravasculaire qui s'était manifestée du vivant du malade par des perturbations biologiques et un tableau clinique typique. L'examen anatomo-pathologique aura permis le plus souvent, de retrouver alors des thrombi fibrineux, dont l'abondance peut entraîner une chute du fibrinogène et les MTH sont alors rares par épuisement du matériel les constituant.

Mais dans notre expérience, les MTH sont le plus souvent isolés : les bilans biologiques ne sont pas caractéristiques et il n'y a aucun autre signe clinique ou anatomique de CIVD. Dans ces conditions, il faut envisager la possibilité d'une activation de la coagulation après le décès ou un peu auparavant :

- après le décès, la coagulation se produit avec des modalités minutieusement précisées par les médecins légistes. Mais, elle évolue chronologiquement de la manière habituelle et l'on ne saisit pas les facteurs qui dériveraient son processus vers la formation des MTH et non pas, de fibrine classique.

- avant le décès, cette activation peut avoir eu lieu après le dernier bilan d'hémostase soit, pour notre série, dans les dernières 30 heures, et il n'est pas étonnant que les examens ne soient pas perturbés et même que le test à l'éthanol, analogue "in vitro" de la formation des MTH, ne soit pas positif puisqu'il est antérieur à la modification du plasma sanguin.

Pour trancher entre ces deux hypothèses, il faudrait rechercher sur le même matériel la présence de MTH et celle de fibrine phagocytée par les cellules de Küpffer, ce que nous nous proposons de faire dans une étude ultérieure. En effet, l'organisme réagit constamment aux modifications plasmatiques par une activation du système réticulo-histiocytaire.

L'immunofluorescence met donc en évidence un phénomène fondamentalement différent du précédent en ce qu'il est indiscutablement produit in vivo, puisqu'il est le fruit d'une activité cellulaire. C'est donc un signe beaucoup plus sûr de CIVD authentique.

Certaines réserves doivent être faites : des " faux négatifs " sont possibles puisque les images de pexie exigent d'une part, un fonctionnement normal du système réticulo-histiocytaire et d'autre part, sous entendent que la dégradation intra-cellulaire des produits résorbés par la cellule est plus lente que leur apparition dans le courant circulatoire et leur fixation intra-cellulaire. Cette dernière est variable et

fonction , non seulement de la concentration plasmatique des corps résorbés , mais également de l'avidité des cellules à leur égard. D'autre part, nous ignorons la place exacte des cellules de Küpffer dans cette fonction d'épuration : sont-elles concernées d'emblée ? Représentent-elles une deuxième ligne après la rate, lieu habituel des résorption physiologiques ? De nombreux travaux expérimentaux, notamment ceux de Biozzi et Benacerrof , ont montré en effet, que la mise en jeu préférentielle du foie ou de la rate dépendait en partie du matériel injecté, de sa qualité et de sa quantité, entr'autres paramètres.

Il est donc possible que l'intervention des cellules de Küpffer échappe à l'immunofluorescence, en particulier, dans les processus de coagulation intravasculaire chronique où les monomères de fibrine sont formés à un faible taux.

Malgré ces restrictions, la connaissance de cette fonction des cellules de Küpffer est un élément très important pour la compréhension des processus de coagulation intravasculaire disséminée. On connaît la prédominance des chocs infectieux dans leurs étiologies. Or, il y a là, association de desquamation endothéliale, de libération de substances à activité thromboplastinique et de plus, d'une sidération ou d'un blocage du système réticulo-histiocytaire. Il y a donc conjonction de perturbations humorales et d'atteinte cellulaire dans les vaisseaux périphériques et dans le foie. Les autres causes ne réalisent que rarement une aggrégation pluri-factorielle.

C O N C L U S I O N

Deux dérivés non fibrillaires du fibrinogène
ont été étudiés :

1° - l'étude de 39 cas présentant des MTH montre que ces formations ont les affinités tinctoriales de la fibrine. L'immunofluorescence permet effectivement d'affirmer qu'ils sont constitués de substances ayant les mêmes caractères antigéniques que le fibrinogène et/ou la fibrine. Si leur aspect ultrastructural est compatible avec des monomères de fibrine plus ou moins polymérisés, les corrélations anatomo-biologiques (test à l'éthanol, taux des PDF) n'apportent aucun argument formel. Leur formation après le décès est vraisemblable.

2° - des dérivés phagocytés par les cellules de Küpffer peuvent être décelés par l'examen en immunofluorescence de prélèvements hépatiques. Sur les 34 cas étudiés, il existe une bonne corrélation entre la positivité de cet examen et la présence d'une coagulopathie de consommation. Il s'agit là d'un examen de choix, car il permet d'affirmer, même en l'absence de thromboses fibrineuses que les perturbations biologiques sont bien dues à une coagulation intravasculaire disséminée.

Néanmoins , une architecture hépatique normale est indispensable à la validité de cet examen. La nature des produits phagocytés reste à élucider. Les monomères de fibrine représentent probablement la majeure partie des substances phagocytés , mais la présence de produits de dégradation de la fibrine ne peut être écartée.

Vu :

Le Président du jury de thèse

Jacques Fabre

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse , le 11 septembre 1974

Le Président de l'Université Paul Sabatier

L. Lareng

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALBARRACIN N.S. , HAUST M D.
Intravascular coagulation in prmyelocytic Leukemia. A case study including ultrastructure.
AMER. J.CLIN.PATH. , 1971 , 55 , 677-685

- 2 - ANTOINE B. ,NEVEU T. ,BERGER J.
Application de l'immunofluorescence en néphrologie. I Quelques problèmes de méthodologie.
ACTUALITES NEPHROL.HOP.NECKER , 1967 , 135-139

- 3 - APITZ K.
Pathologische Physiologie der Blutgerinnung
KOLLOID ZEITSCHR. , 1938 , 85 , 196-211

- 4 - APITZ K.
Die intravitale Blutgerinnung. Erster Teil. Physiologische Grundlagen und Besonderheiten Der intra Vitalen gerinnung
ERGEBN.INN.KINDERHEILK 1942 , 61 , 54-131

- 5 - ASTER R.H. , JANDL J.H.
Platelets sequestration in man. I Methodes
J.CLIN.INVEST. 1964 , 43 , 843-855

- 6 - BARNHARDT M.I. ,CRESS D.C.
Plasma clearance of products of fibrinolysis.
In the réticulo-endothélial system and athérosclérosis.
(N.R.DILUZIO , R. PAOLETTI Eds) Plenum press. New-York 1967 , 492-502

- 7 - BELLER F.K. , GRAEFF H.
Deposition if glomérular fibrin in thr rabbit after infusion with endotoxin
NATURE 1967 , 215 , 295- 296

- 8 - BLEYL U. , SEBENING H. , KUHN W.
Mor phologischer, Nachweis von fibrin monomeren im histologischen Schnitt
THROMB.DIATH.HAEMORRH. 1969 , 22 , 68-86

9 - BLEYL U. , KUHN W. , GRAEFF H.

Reticuloendothelial clearance intravascular Fibrinmonomer un der Milz
THROMB.DIATH.HAEMORRH. 1969, 22 , 87- 100

10 - BLEYL U.

Discussion du rapport de C. Mittermayer. In aktuelle probleme der
Kinderpathologie

FISCHER G. VERLAG.STUTTGARD 1972 , 354

11 - BODDAERT A., AMOUROUX J. , ROUJEAU J.

Coagulation intravasculaire disséminée

SEM. HOP. PARIS , 1971 , 47 , 547- 552

12 - BREEN F. , TULLIS J.L.

Ethanol gelation. A rapid screening test for intravascular coagulation.

ANN.INTERN.MED. 1968 , 69 , 1197-1206

13 - CHEVREMONT M.

Notions de cytologie et d'histologie

Eds DESOER Liège 1955-1956

14 - CONARD J. , SAMAMA M. , BILSKI-PASQUIER G. , BOUSER J.

Le test de gélification du plasma par l'alcool dans le diagnostic de CIVD

PRESSE MED. 1971 , 70 , 1123-1124

15 - DEKKER A. , KRAUSSE J.

Hyalin globules in human neoplasm

ARCH.PATH 1971 , 91 , 353-364

16 - DEKKER A. , OEHRLE J. S.

Hyalin globules of the adrenal medulla of man. A product of lipid
peroxidation ?

ARCH.PATH. 1971 , 91 , 353-364

17 - DELSOL G.

Les aspects morphologiques des coagulopathies de consommation

Thèse médecine Toulouse 1972 , n° 27

- 18 - DEYKIN D. , COCHIOS F. , DE CAMP G. , LOPEZ A.
Hepatic removal of activated factor X by the perfused rabbit liver
AMER.J.PHYSIOL. 1968 , 214 , 414-419
- 19- FABRE J. , DELSOL G. , VINCENT F. , FAMILIADES J. , BONEU B .
Aspects morphologiques des coagulopathies de consommation. A propos
de 36 cas
ARCH.ANAT.PATH. 1973 , 21 , 211-214
- 20- FLETCHER A.P. , ALKJAERSIG N. , FISHER S. , SHERRY S.
The proteolysis of fibrinogen by plasmin . The identification of thrombin
clottable fibrinogen derivatives which polymerize abnormally
J.LAB.CLIN.MED. 1966 , 68 , 780-802
- 21 - GANS H. , STERN R. ,
Studies on the endocytosis of proteins
J.RETICULOENDOTHELIAL SOC. 1968 , 5 , 559-569
- 22 - GANS H. , LOWMAN J.T.
The uptake of fibrin and fibrin degradation products by the isolated
perfused rat liver
BLOOD 1967 , 29 , 526-539
- 23 - GANTER P. , JOLLES G.
Histochemie normale et pathologique.
GAUTHIER VILLARS 1970 , Paris , I250-I269
- 24 - GITLIN D. , CRAIG J.M.
Variations in the staining characteristics of human fibrin
AMER.J.PATH. 1957 , 33 , 267-283
- 25 - GODAL H.C. , ABILDGAARD
The symptomatic effect of anticoagulant therapy in defibrination
syndrome associated with demonstrable fibrin in plasma. A case report
ACTA. MED.SCAND. 1963 , 174 , 311-314

- 26 - GODAL H.C. , ABILDGAARD

Gelation of soluble fibrin in plasma by ethanol
SCAND.J.HAEMAT. 1966 , 3 , 342-350

- 27 - GODAL H.C. , ABILDGAARD

The ethanol test : An indicator of fibrinemia
COAGULATION 1970 , 3 , 343-351

- 28 - GOOD R.A. , THOMAS L.

Studies on the generalised Shwartzman reaction. II The production of
bilateral cortical necrosis of the kidneys by a single injection of
bacteriol treated with thorotrast or trypan blue
J.EXP.MED 1952 , 96 , 625-641

- 29 - GUIBAUD-LASSERE M.

Le test à l'éthanol : étude biologique. Quelques applications cliniques
Thèse médecine Toulouse 1973 n° 27

- 30 - HARDAWAY R.M.

Clinical management of shock
CHARLES C. THOMAS. Publisher- Springfield , Illinois 1968

- 31 - HARDAWAY R.M.

Pathological evidence of disseminated intravascular coagulation in
human shock
DIFFUSE INTRAVASCULAR CLOTTING . FK . SCHATTAUER VERLAG. Stuttgart
1965 , 249- 254

- 32 - HARMS D.

Verbrauchs koagulopathien im Kindersalter
In aktuelle Probleme der Kinderpathologie-Vorbereiter Von BREDT H.
Herausgegeben von G.SEIFERT- Gustav FISHER - VERLAG
Stuttgart 1972 , 319-355

- 33 - HART M. , CYRUS 'A.

Hyalin globules of adrenal medulla
AMER.J.CLIN.PATH. 1968 , 42 , 387-391

- 34- KRAKOW W. , ENDRES G.F. , SIEGEL B.M. , SCHERAGA H.A.
An electron microscopie investigation of the polymerisation of bovine fibrin monomer
J.MOL.BIOL. 1972 , 71 , 95-103
- 35 - LASH H.G. , HEENE L.D. , HUTH K. , SANDR TTER W.
Pathophysiology , clinical manifestations and therapy of consumption coagulopathy " Verbrauchskoagulopathie "
AMER.J.CARDIOL. 1967 , 20 , 381- 391
- 36 - LASH H.G. , ROKA L. , HEENE D.
The defibrination syndrome
DIFFUSE INTRAVASCULAR CLOTTING . Eds by BRINKOUS K. M.
WRIGHT I.S-KOLLER F-DUCKERT F.
FK SCHATTAUER VERLAG - Stuttgart 1965 , 97-105
- 37 - LEE L., PROSE P.H. , COHEN M.H.
The role of the reticuloendothelial system in diffuse, low grade intravascular coagulation
DIFFUSE INTRAVASCULAR CLOTTING . Ed by BRINKHOUS K.M.
FK SCHATTAUER VERLAG - Stuttgart 1965 , 87-95
- 38 - LEE L., STETSON C.A.
The local and generalised Shwartzman phenomena
In THE INFLAMMATORY PROCESS - Ed by ZWEIFACH B.W. , GRANT L. , Mc CLUSKEY R.T.
1965 Academic Press , N-Y and LONDON p. 791-817
- 39 - LEE L. , Mc CLUSKEY R.T.
Immunohistochemical demonstration of the reticuloendothelial clearance of circulating fibrin aggregates
J.EXP.MED. 1962 , 116 , 611-618
- 40 - LEE L.
Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalised Shwartzman
J.EXP.MED. 1962 , 115 , 1065-1083

- 41 - LENDRUM A.C. , FRASER D.S. , SLIDDERS W. , HENDERSON
Studies on the character and staining of fibrin
J.CLIN.PATH. 1962 , 15 , 401-413
- 42 - LENDRUM A.C.
Histological appearances of fibrin
In FIBRINOGEN AND FIBRIN TURNOVER OF CLOTTING FACTORS
Ed by Hunter R.B. , KOLLER .F- BECK E-
SCHATTAUER VERLAG -Stuttgart 1963 , p. 153-156
- 43 - LISON L.
Statistique appliquée à la biologie expérimentale
GAUTHIER VILLARS Paris 1958
- 44 - MANASSE P.
Ueber die hyperplastischen Tumoren der Nebenneieren
ARCH.PATH.ANAT. 1893 , 133 , 391-404
- 45 - Mc KAY D.G.
Disseminated intravascular coagulation . An inter mediary mechanisme
of disease
HARPER and ROW , Publishers. New-York , Evanston , London 1965
- 46 - MERSKEY C. , JOHNSON A.T. , KLEINER G.J. , WOHL H.
The defibrination syndrome : clinical features and laboratory diagnosis.
BRIT. J.HAEMAT. 1967 , 13 , 528-549
- 47 - MOE N. , ABILDGAARD U.
Histological staining properties of in vitro formed fibrin clots
and precipitated fibrinogen
ACTA.PATH.MICROBIOL.SCAND. 1969 , 76 , 61-76
- 48 - OBERNDORFER S.
Uber Untersuchungen an Nebennieren
VERH. DEUTSCH GES.PATH. 1909 , 13 , 273-276

- 49 - POUIT L. , MARCILLE G. , SUSCILLON M. , HOLLARD D.
Etude en microscopie électronique de différentes étapes de la
fibrino-formation
THROMB.DIATH.HAEMORRH. 1972 , 27 , 559-572
- 50 - PROSE PH. , LEE L. , BALK S.D.
Electron microscope study of the phagocytic fibrin-clearing mechanism
AMER.J.PATH. 1965 , 47 , 403-417
- 51 - RABY C.
Coagulations intravasculaires disséminées et localisées
MASSON et Cie EDITEURS 1970
- 52 - REMMELE W. , HARMS D.
Zur pathologischen Anat mie des Kreislaufschocks beim Menschen.
I . Mikrothrombose der peripheren Blutgefäße
KLIN.WSCHR . , 1968 , 46 , 352-357
- 53 - ROBERT A.
Les troubles de l'hémostase chez les nouveau-nés
Thèse médecine Toulouse 1974 (à paraître)
- 54 - SAN FELIPPO M.J. , STEVENS D.J. , KOENIG R.
Protamine sulfate test for fibrin monomers
AMER.J.CLIN.PATH. 1971 , 56 , 166-180
- 55- SHAINOFF J.R. , PAGE I.H.
Significance of cryoprofibrine in fibrinogen-fibrin conversion
J.EXP.MED. 1962 , 116 , 687-707
- 56 - SHERWIN R.P. , STRONG M.S. , VAUGNN W.
Polypoid and junctional squamous cell carcinoma of the tongue and
larynx with spindle cell carcinoma (" PSEUDOSARCOMA ")
CANCER 1963 , 16 , 51-60

57 - SKJØRTEN F.

Bilateral renal necrosis and the generalized Schwartzman reaction

I Review of litterature and report of seven case

ACTA.PATH.MICROBIOL.SCAND. 1964 , 61 , 394-404

58 - SKJØRTEN F.

Bilateral renal necrosis and the generalized Schwartzman reaction

II Observations on the morphology of fibrin precipitates and discussion
of mechanism of thrombus formation

ACTA.PATH.MICROBIOL.SCAND. 1964 , 61 , 405-414

59 - SKJØRTEN F.

On the nature of hyalin microthrombi

ACTA.PATH.MICROBIOL.SCAND. 1968 , 73 , 489-501

60 - SKJØRTEN F.

Hyalin microthrombi in an autopsy material. A quantitative study with
discussion of the relationship to small vessel thrombosis

ACTA.PATH.MICROBIOL.SCAND. 1969 , 76 , 361-375

61 - SKJØRTEN F. , KIERULF P.B. , DEGRE M.

Formation of hyalin microthrombi in the mouse. Evidence for dependence
on the fibrinolytic system

ACTA.PATH.MICROBIOL.SCAND. 1970 , 78 , 351-361

62 - SPAET T.H. , HOROWITZ H.I. , ZUCKER-FRANKLIN D. , CINTRON J. and all.

Reticuloendothelial clearance of blood thromboplastin by rats

BLOOD 1961 , 17 , 196-205

63 - SZEKELY A.M. , AMSTUTZ PH.

Coagulation intravasculaire et choc infecteux. A propos de 30 observations

ARCH.ANAT.PATH. 1968 , 16 , 313-315

64 - VAN FURTH R. .

Mononuclear phagocytes

BLACWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS 1970 Oxford and Edinburg

65 - WALSH R.T. , BARNHART M.I.

Clearance of coagulation and fibrinolysis products by the reticulo
endothelial system

In DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION

MAMMEN E.F. , ANDERSON G.F. , BARNHART M.I. (Eds)

Stuttgart- SCHATTAUER , 1969 , p.83

66 - WELTI E

Über die Todesursache nach Hautverbrennungen

BEITR.PATH.ANAT. 1889 , 4 , 520-555

67 - WILKIN P.

Pathologie du placenta . Etude clinique et anatomique

MASSON EDITEUR 1965

68 - WITZNITZER T. , BETTER N. , RACHLIN W. , ATKINS N. , FRANCK E. , FINE J.

In vivo detoxication of endotoxin by the reticuloendothelial system

J.EXP.MED. 1960 , 112 , 1157-1166

69 - ZINCK K.H.

Pathologische Anatomie der VERBRENNUNG

Veröffentlichungen aus der Konstitutions und Wehrpathologie

Heft 46. GUSTAV FISCHER Jena 1940 p. 35-41

